

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl. 6
C07D 31/40(11) 공개번호 특1999-0036248
(43) 공개일자 1999년05월25일

(21) 출원번호 10-1998-0700916
 (22) 출원일자 1998년02월06일
 번역문제출일자 1998년02월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP1996/02207 (87) 국제공개번호 WO 1997/06139
 (86) 국제출원출원일자 1996년08월06일 (87) 국제공개일자 1997년02월20일
 (81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드,
 EA 유라시아특허 : 키르기즈,
 EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,
 국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 대한민국, 스리랑카, 라이베리아, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드,

(30) 우선권주장 7-2007631995년08월07일일본(JP)
 (71) 출원인 다이이치 세야꾸 가부시키가이샤 스즈끼 다다시
 일본국 도쿄도 주오구 니혼바시 3초메 14-10
 (72) 발명자 요시이 미츠노부
 일본국 도쿄도 세타가야구 사쿠라가오카 4초메 5-5-306
 시오타니 다다시
 일본국 도쿄도 에도가와구 기타카사이 1초메 16-13
 나베시마 도시다카
 일본국 아이치켄 나고야시 덴파쿠구 오모테야마 3초메 1509
 (74) 대리인 이한영
 심사청구 : 없음

(54) 마약성 진통제의 의존·내성 형성 억제제

요약

다음의 일반식으로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하여 포함하며, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는, 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 의약: $R^2-CH_2CONH-R^1$ 상기 식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

명세서

기술분야

본 발명은 마약성 진통제의 투여에 의해 야기되는 의존 형성이나 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 작용을 가지는 의약의 발명에 관한 것이다.

배경기술

몰핀 등의 마약성 진통제는, 내장통 등에 대하여 뛰어난 진통효과를 가지고 있으므로, 말기 암 환자의 동통 치료에 임상적으로 사용되고 있다. 그러나, 마약성 진통제는 정신 기능에 영향을 끼쳐, 정신적 및 신체적으로 의존을 형성하는 대표적인 약물이고, 또한 연

용에 의해 주작용인 진통 효과에 대하여 빠르게 내성을 발생시키므로, 목적하는 진통작용을 달성하면서 의존 형성을 최소한으로 그치게 하기 위해 사용 빈도나 투여량을 주의 깊게 컨트롤 할 필요가 있었다.

따라서, 몰핀 등의 마약성 진통제를 사용하는 경우에는, 그 사용 목적인 진통 효과를 감약하는 일 없이 내성 형성을 억제할 필요가 있고, 또 의존 형성을 억제 하는 것도 중요하다.

본 발명의 첫 번째 목적은, 몰핀 등의 마약성 진통제의 투여에 의해 야기되는 의존 형성을 억제하는 작용을 가지는 의약을 제공하는 것이다. 본 발명의 두 번째 목적은, 몰핀 등의 마약성 진통제의 투여에 의해 야기되는 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 작용을 가지는 의약을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 세 번째 목적은 상기의 2개의 작용을 함께 가진 의약을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명자는 상기의 과제를 해결하려고 예의 노력한 결과, 뇌 기능 개선제로서 유용한 2-(1-피로리디닐)아세트아미드 유도체가 상기의 작용을 가지고 있고, 마약성 진통제에 의한 의존 형성의 억제제 및/또는 진통작용의 내성형성 억제제의 유효성분으로서 유용한 것을 발견하였다. 본 발명은 상기의 지견을 기초로 하여 완성된 것이다.

즉, 본 발명은 다음의 일반식으로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하여 포함하며, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는, 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 의약을 제공한다.

$R^2-CH_2CONH-R^1$ 상기 식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

본 발명의 바람직한 실시태양에 의하면, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하고, 또한 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 상기 의약; 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는 상기 의약; 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 상기 의약; 마약성 진통제와 병용하기 위한 상기 의약; 마약성 진통제에 의한 의존 형성 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 경감 내지 방지하기 위하여 예방적으로 작용하는 상기 의약; 이미 형성된 마약성 진통제에 의한 의존 및/또는 이미 형성된 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성을 경감 내지 배제하기 위하여 치료적으로 작용하는 상기 의약; 유효 성분이 N-(2,6-디메틸페닐)-2-(2-옥소-1-피로리디닐)아세트아미드인 상기 의약; 마약성 진통제가 염산 몰핀 또는 질산 몰핀인 상기 의약, 및 상기의 유효성분과 약학적으로 허용되는 제제용 첨가물을 포함하는 의약 조성물 형태의 상기 의약이 제공된다.

또한, 본 발명의 다른 실시태양에 의하면, 다음의 일반식으로 표시되는 화합물을 유효성분으로서 포함하며, 마약성 진통제에 의한 의존 형성의 억제제 및/또는 진통작용에 대한 내성 형성의 억제제가 제공되어, 그 바람직한 실시태양으로써, 마약성 진통제에 의한 의존 형성의 억제제; 및 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성의 억제제가 각각 제공된다: $R^2-CH_2CONH-R^1$ 상기 식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

나아가서, 본 발명의 다른 실시태양에 의하면, 다음의 일반식으로 표시되는 화합물을 유효성분으로서 포함하며, 마약성 진통제에 의한 의존 형성의 억제 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 의약, 바람직하게는 상기의 유효성분과 약학적으로 허용되는 제제용 첨가물을 포함하는 의약 조성물의 형태의 의약제조를 위한 상기 화합물의 용도가 제공된다.

$R^2-CH_2CONH-R^1$ 상기 식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

상기의 각 발명에 더하여, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는 방법 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 방법으로, 다음의 일반식으로 표시되는 화합물의 예방 및/또는 치료 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

$R^2-CH_2CONH-R^1$ 상기 식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

발명을 실시하기 위한 최선의 형태본 발명의 의약의 유효성분인 상기의 2-(1-피로리디닐)아세트아미드 유도체는, 뇌기능 개선에 유용한 화합물로서 특개소 56-2960호 공보(미국특허 제 4,341,790호 명세서)에 기재되어 있는 화합물이다. R

1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기, 또는 치환 페닐기이며; 및, 치환 피리딜기 또는 치환 페닐기에 존재하는 고리형의 치환기로서는 예를 들면, 할로겐 원자, 트리플루오로메틸기, 니트로기, 아세틸기, 알킬기, 알콕시기, 알킬멜캅토기, 아미노기, 술폰닐기, 아미노에톡시카보닐기 등이 있다.

R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기를 의미하지만, 치환기로서 수산기 등을 이용할 수 있다. 상기 화합물은, 예를 들면, 특개소 56-2960호 공보(미국특허 제 4,341,790호 명세서) 또는 특개평 6-65197호 공보(미국특허 제 5,461,157호 명세서)에 기재된 방법으로 용이하게 제조할 수 있다.

또한, 상기 화합물 중 가장 바람직한 화합물은 N-(2,6-디메틸페닐)-2-(2-옥소-1-피로리디닐)아세트아미드이다. 본 발명의 의약

은, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는 작용, 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 작용을 가지고 있다. 본 발명의 의약은, 마약성 진통제의 진통작용을 저감시키는 일 없이 상기의 작용을 발현할 수 있는 특징을 가지고 있다.

본 발명의 의약은 일반적으로는 마약성 진통제와 병용함으로써, 이 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 경감 내지 방지할 수 있으며, 이 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 경감 내지 방지 할 수 있다. 따라서, 본 발명의 의약은, 상기 의존 형성 및/또는 내성 형성의 경감 내지 방지를 목적으로 하여 예방적으로 이용하는 것이 가능하다. 또, 본 발명의 의약은, 마약성 진통제의 투여에 의해 이미 형성된 의존이나 이 마약성 진통제의 진통작용에 대한 내성을 경감 내지 배제하는 작용을 가지고 있다. 따라서, 본 발명의 의약은, 이미 형성된 상기 의존 및/또는 내성의 경감 내지 배제를 목적으로 하여, 일반적으로는 마약성 진통제와의 병용을 계속하며 치료적으로 이용하는 것도 가능하다.

상기의 마약성 진통제는 1회 투여, 또는 단기간 혹은 장기에 걸친 연속적인 투여에 의해 실질적으로 의존 형성이 인정되는 것, 및/또는, 단기간 또는 장기에 걸친 연속적인 투여에 의해 실질적으로 그 진통작용에 대한 내성 형성이 인정되는 것이라면 특별히 한정되지 않는다. 상기의 마약성 진통제에는 예를 들면, 아편(opium)으로부터 얻을 수 있는 몰핀류 및 그 반합성물, 몰핀류 형태의 작용을 가지는 페티딘 등의 비천연형의 화합물 및 그들의 염 등이 포함된다.

더욱 구체적으로는, 예를 들면 아편으로부터 얻을 수 있는 알카로이드 및 그 반합성물인 페난트렌류(몰핀, 옥시몰론, 하이드로몰론, 코딘, 하이드로코딘, 헤로인, 테베인, 부프레놀핀 등); 페닐피페리딘류(메페리딘, 펜타닐 등); 페닐헵탈아민류(메사돈, 프로폭시펜 등); 몰핀난류(레볼파놀, 메를판, 레볼판 등); 및 벤조조알판류(페나조신, 펜타조신 등) 등을 들 수 있다.

또한, 내인성 몰핀형태 물질인 엔케파린류(메티오닌엔케파린, 로이신엔케파린); 엔돌핀류(α 엔돌핀, β 엔돌핀, γ 엔돌핀); 또는, 다이놀핀류(다이놀핀A, 다이놀핀B); 또는, 그들의 전구체인 프로엔케파린류(프로엔케파린류, 프로오피오멜라노코틴류, 프로다이놀핀류 등)의 진통성 펩티드 등을 들 수 있다.

일반적으로 마약성 진통제가 효능약(agonist) 또는 길항약(antagonist)으로서 작용가능한 오피오이드 수용체는 μ , κ 및 δ 의 3종류의 서브 클래스로 분류된다. 본 발명의 의약의 적용 대상으로서는 마약성 진통제 중에서 μ , κ 및/또는 δ 수용체에 효능약(혹은 부분 효능약)으로서 작용할 수 있는 것이 바람직하다. 일례로서, 수용체에 대한 작용의 관점에서 대표적인 마약성 진통제를 분류하면, 척수상 레벨에서의 진통, 촉진, 호흡억제, 다행감, 의존을 일으키는 작용에 관련하는 μ 수용체에 효능약으로서 작용하는 몰핀, 다이놀핀B, 또는 β -엔돌핀 등; 척수 레벨에서의 진통, 진정, 촉진에 관련하는 κ 수용체에 효능약으로서 작용하는 펜타조신, 몰핀 등; 또는, 감정 표현에 관여하는 δ 수용체에 효능약으로서 작용하는 다이놀핀A, β -엔돌핀 등으로 분류된다.

또한, 어떠한 특성의 이론에 구애되는 것은 아니나, 몰핀 등의 마약성 진통제는 신경 세포내로의 칼슘 이온의 유입을 감소시키는 것으로 알려져 있고, 본 발명의 의약은, 칼슘채널을 활성화함으로써, 마약성 진통제의 의존 형성이나 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 것으로 생각된다.

본 발명의 상기 의약의 투여 형태는 특별히 제한되지 않고, 사람에 대하여 경구적 혹은 비경구적으로 투여할 수가 있다. 본 발명의 의약으로서 유효성분인 상기 식의 화합물을 그대로 이용하여도 좋으나, 통상은 유효성분인 화합물에 대하여 필요에 따라, 약리학 적, 제제학적으로 허용되는 첨가물을 더하여, 당업자에게 주지의 형태의 제제로서 제공되어야 할 것이다. 본 발명의 의약은 일반적으로는, 그 자체가 액제나 정제 등의 제제 형태에 의해 제공되고 있는 마약성 진통제와의 병용에 의해, 마약성 진통제와는 별개로 투여할 수 있다.

병용의 방법은 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 마약성 진통제의 투여 기간에 맞추어 그 전(前)기간에 걸쳐 본 발명의 의약을 계속적으로 투여하는 방법; 마약성 진통제의 투여기간 중 사용시에 본 발명의 의약을 투여하는 방법; 마약성 진통제의 투여에 앞서 본 발명의 의약투여를 개시하여 두고, 그 후에 마약성 진통제와 본 발명의 의약투여를 계속하는 방법; 마약성 진통제와 본 발명의 의약의 투여를 계속적으로 행한 후, 마약성 진통제의 투여를 종료하여 본 발명의 의약만을 더욱 계속적으로 투여하는 방법 등을 채용할 수 있다. 또한, 필요에 따라 마약성 진통제와 본 발명의 의약의 유효성분을 포함하는 의약 조성물(이른바 합제)을 제조하여 투여하는 것도 가능하다.

경구 투여에 적합한 제제의 예로서는, 예를 들면 정제, 캡셀제, 산제, 세립제, 과립제, 액제, 또는 시럽제 등을 들 수 있으며, 비경구 투여에 적합한 제제로서는, 예를 들면 피하, 정맥내, 혹은 근육내 주사용의 주사제, 점적제, 좌제, 흡입제, 경피흡수제, 경점막흡수제, 또는 첩부제 등을 들 수 있다. 약리학적, 제제학적으로 허용되는 첨가물로서는, 예를 들면 부형제, 붕괴제 내지 붕괴 보조제, 결합제, 활택제, 코팅제, 색소, 희석제, 기제, 용해제 내지 용해 보조제, 등장화제, pH 조절제, 안정화제, 분사제 및 점착제 등을 이용할 수 있다.

경구 투여 혹은 경구 또는 경점막 투여에 적합한 제제에는, 약리학적, 제제학적으로 허용되는 첨가물로서, 예를 들어 포도당, 유당, D-만니톨, 전분, 또는 결정 셀룰로오스 등의 부형제; 카복시메틸셀룰로오스, 전분, 또는 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘 등의 붕괴제 또는 붕괴 보조제; 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시 프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴 등의 결합제; 스테아린산마그네슘 또는 타르크 등의 윤활제; 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 백당, 폴리에틸렌글리콜 또는 산화 티탄 등의 코팅제; 바세린, 유동 파라핀, 폴리에틸렌글리콜, 젤라틴, 카올린, 글리세린, 정제수, 또는 하드 패트(fat) 등의 기제를 이용할 수 있다. 또한 프론, 디에틸에테르, 또는 압축 가스 등의 분사제; 폴리아크릴산나트륨, 폴리비닐알콜, 메틸셀룰로오스, 폴리이소부틸렌, 폴리부텐 등의 점착제; 목면천 또는 플라스틱 시트 등 기포 등의 제제용 첨가물을 이용하여 제제를 제조하여도 좋다.

주사 혹은 점적용에 적합한 제제에는, 예를 들면 주사용 증류수, 생리식염수, 프로필렌 글리콜등의 수성 혹은 사용시의 용해형 주사제를 구성할 수 있는 용해제 또는 용해 보조제; 포도당, 염화 나트륨, D-만니톨, 글리세린등의 등장화제; 무기산, 유기산, 무기염기

또는 유가염기 등의 pH 조절제 등의 제제용 첨가물을 첨가하여도 좋다.

본 발명의 의약의 투여량 및 투여 기간은 특별히 제한되지 않으나, 투여 형태, 의존 형성 및/또는 내성 형성의 정도, 예방적 혹은 치료적 투여 등의 투여목적, 환자의 연령, 체중 등에 따라 적당히 선택하면 좋다. 투여량에 대하여 일례를 들면 염산 몰핀, 질산 몰핀, 또는 그들의 서방성 제제 등의 마약성 진통제를 1일 10~30mg 정도의 투여량으로 1일 1~3회 투여하는 경우에, 본 발명의 의약을 유효성분으로서 1일 200~2000mg, 바람직하게는 300~900mg 정도의 양으로 병용할 수 있으며, 상기의 1일 투여량을 여러번 나누어 투여하는 것도 가능하다. 본 발명의 의약을 고용량으로 연속 투여하는 경우에는, 진통작용에 대한 내성형성 억제작용을 감시하고 투여량을 적당히 선택하는 것이 바람직하다. 투여 기간에 대해서는, 본 발명의 의약을 마약성 진통제의 투여기간의 전(全)기간에 걸쳐, 되도록 장기간 투여하는 것이 바람직하다.

이하, 본 발명을 실시예로서 더욱 구체적으로 설명하겠으나, 본 발명의 범위는 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다. 실시예 중에서, 본 발명의 의약으로서 N-(2,6-디메틸페닐)-2-(2-옥소-1-피로리디닐)아세트아미드 [일반명: 네피라세탐(nefiracetam), 하기 실시예에서 '본 발명 의약'이라고 함] 을 이용하였고, 본 발명의 의약 및 몰핀은 각각 생리 식염수에 용해하였다. 대조군에는 생리 식염수를 투여하였다.

실시예1: 몰핀 급성투여에 의한 진통 효과에 끼치는 본 발명 의약의 영향.

몰핀의 진통효과 및 내성형성에 대한 영향을 ddY계 웅성쥐(mouse)를 이용하여 열 자극을 이용한 진통 시험법의 하나인 테일-플릭 테스트(tail-flick-test)로 검토하였다. 본 발명 의약 5 또는 10mg/kg을 경구투여하고, 15분 후에 몰핀 3 또는 6mg/kg을 등부분 피하에 투여하였다. 몰핀 투여 1시간 후에 테일-플릭 테스트를 하였다. 측정은 한 마리의 쥐에 대하여 3회 행하여, 그 평균치를 그 동물의 기록으로 하였다. 측정의 컷-오프시간을 10초로 하여, 10초 이상 테일-플릭반응을 나타내지 않은 경우에는, 테일-플릭 잠시(潛時)를 10초로 하여 기록하였다.

표 1에서 보여지듯이, 몰핀은 용량 의존적으로 테일-플릭 잠시를 연장하고 진통 효과를 나타내었다. 몰핀 투여 15분 전에 본 발명 의약을 먼저 처리하여도, 몰핀의 진통효과에 대한 영향은 관찰되지 않았고, 본 발명 의약에 의한 몰핀의 진통효과 감약은 인지되지 않았다. 또한, 본 발명 의약 자신에도 진통효과는 인지되지 않았다. 표 1에서, 네피라세탐 5mg/kg, 10mg/kg은 각각 본 발명 의약 5 또는 10mg/kg투여를 나타내며(이하의 표에 있어서도 같다), a: $p < 0.05$; aa: $p < 0.01$ v.s. 생리식염수(전투여) + 생리식염수(후투여)를 나타낸다.

[표1]

네피라세탐(mg/kg)	몰핀(mg/kg)	N	테일-플릭 잠시 (초)
0	0	9	3.97 ± 0.33
5	0	9	4.41 ± 0.34
10	0	9	4.21 ± 0.32
0	3	9	7.09 ± 0.84 a
5	3	9	8.01 ± 0.85 aa
10	3	9	8.09 ± 0.66 aa
0	6	9	9.66 ± 0.23 aa
5	6	9	8.87 ± 0.63 aa
10	6	9	8.67 ± 0.78 aa

실시예2: 몰핀 연속투여에 의한 진통 효과에 대한 내성 형성에 끼치는 본 발명 의약의 영향급성 실험 후, 휴약 기간을 대략 1개월 두고, 연속 투여 실험을 개시하였다. 본 발명 의약 5 또는 10mg/kg을 경구투여하고 15분 후에 몰핀 6 또는 20mg/kg을 등부분 피하에 투여하였다. 약물투여는 아침과 저녁 하루 2회의 비율로 합계 5일간 행하였다. 6일째에 몰핀 6mg/kg을 피하투여하여, 투여 1시간 후에 상기의 방법에 의한 시험을 행하였다(단, 테일-플릭잠시는 15초를 컷-오프로 하였다).

표 2에서 보여지듯이, 몰핀을 연속 투여함으로써 테일-플릭 잠시의 단축 즉, 몰핀의 진통효과에 대한 내성이 인지되었으나, 본 발명 의약 5mg/kg과의 병용에 의해 몰핀 6mg/kg의 연속투여에 의한 내성형성이 억제되었다. 본 발명 의약10mg/kg과의 병용에 의해, 내성 형성의 정도의 감약이 인지되었다.

또한, 고용량의 몰핀 20mg/kg의 연속 투여에 의한 내성 형성에 대해서도 내성이 감약하는 경향이 보였다. 본 발명 의약을 연속투여한 쥐에게 몰핀을 투여하여도 몰핀의 진통 효과에 대한 영향은 인지되지 않았다. 표 2중,

a: $p < 0.05$; aa: $p < 0.01$ v.s. 대조(생리식염수 + 생리식염수) 투여;

b: $p < 0.05$; bb: $p < 0.01$ v.s. 아급성(생리식염수 + 생리식염수) 투여; 및,

c: $p < 0.01$ v.s. 아급성(생리식염수 + 몰핀 6mg/kg) 투여를 나타낸다.

[표2]

네피라세탐(mg/kg)	몰핀 1~8일 × 2회(mg/kg)	몰핀 6일목(mg/kg)	N	데일·플릭 잠시 (초)
대조군				
0	0	0	7	3.70 ± 0.13
병용군				
0	0	6	16	11.21 ± 0.77 aa
5	0	6	9	10.15 ± 1.31 aa
10	0	6	9	10.30 ± 1.33 aa
0	6	6	16	4.98 ± 0.27 bb
5	6	6	16	9.15 ± 1.12 cc
10	6	6	16	6.91 ± 0.66 bb
0	20	6	16	4.58 ± 0.70 bb
5	20	6	16	6.96 ± 0.73 bb
10	20	6	15	7.20 ± 0.92 b
20	20	6	14	7.10 ± 0.99 b

실시에3: 몰핀 연속투여에 의한 신체적 의존 형성에 끼치는 본 발명 의약의 영향본 발명 의약 5 또는 10mg/kg을 경구투여하고 15분 후에 몰핀 6 또는 20mg/kg을 등부분 피하에 투여하였다. 약물투여는 아침과 저녁 하루 2회의 비율로 합계 5일간 행하였다. 6일째에도 같은 약물을 1회 처리하고 2시간 후에 나록손5mg/kg을 복강내 투여하였다.

나록손 투여직후로부터 30분간 나록손 투여에 의한 퇴약증상 [뛰어 오름, 젖은 개가 나타내는 몸 떨림 증상(wet dog shake) 및 설사] 을 관찰함과 동시에 체중 감소를 측정하였다. 결과를 표3에 나타내었다. 표 3에서,

a: $p < 0.05$; aa: $p < 0.01$ v.s. 아급성(생리식염수 + 생리식염수) 투여;

b: $p < 0.05$; bb: $p < 0.01$ v.s. 아급성(생리식염수 + 몰핀 6mg/kg) 투여; 및,

c: $p < 0.05$ v.s. 아급성(생리식염수 + 몰핀 20mg/kg) 투여를 나타낸다.

[표3]

네피라세탐(mg/kg)	몰핀(mg/kg)	N	퇴약증상 (초)
병용군			뛰어오름
0	0	17	0.94 ± 0.67
5	0	19	0.79 ± 0.79
10	0	19	00.00 ± 0.00
0	6	18	11.39 ± 3.23 b
5	6	18	1.72 ± 1.37 b
10	6	18	2.61 ± 1.27 b
0	20	18	13.94 ± 3.82 a
5	20	18	8.50 ± 3.79
10	20	18	4.00 ± 1.61
병용군			젖은 몸 떨림 증상
0	0	17	0.81 ± 0.13
5	0	19	0.53 ± 0.25
10	0	19	0.320 ± 0.13
0	6	18	2.06 ± 0.80
5	6	18	1.89 ± 0.83
10	6	18	2.17 ± 0.56
0	20	18	1.39 ± 0.52
5	20	18	0.94 ± 0.31
10	20	18	1.22 ± 0.52

네 피라세탐(mg/kg)	몰핀(mg/kg)	N	퇴약증상 (초)
병용군		체중감소	
0	0	17	-0.21 ± 0.10
5	0	19	-0.21 ± 0.08
10	0	19	-0.08 ± 0.04
0	6	18	-1.11 ± 0.21 aa
5	6	18	-0.42 ± 0.11 bb
10	6	18	-0.44 ± 0.11 b
0	20	18	-0.97 ± 0.15 aa
5	20	18	-0.83 ± 0.20
10	20	18	-0.72 ± 0.13
병용군		설사	
0	0	17	0.24 ± 0.14
5	0	19	0.05 ± 0.05
10	0	19	00.00 ± 0.00
0	6	18	1.39 ± 0.18 aa
5	6	18	0.50 ± 0.17 bb
10	6	18	0.44 ± 0.17 b
0	20	18	1.44 ± 0.15 aa
5	20	18	0.78 ± 0.21 c
10	20	18	0.83 ± 0.20

몰핀 연속 투여군에 있어서는 몰핀의 용량에 의존하여 뒤어 오름이 증가하였다. 몰핀 6mg/kg 투여군에 있어서는, 본 발명 의약 5 또는 10mg/kg의 전처리에 의해 이 증상이 억제되었다. 몰핀 20mg/kg 투여군에 있어서는, 본 발명 의약의 용량에 의존하는 형태로 의존 형성이 억제되는 경향이 인지되었다. 또한, 젖은 개가 나타내는 몸 떨림 증상에 있어서는, 관찰되는 횟수가 몰핀 투여군에 있어서도 적으므로 대조군과의 사이에 통계학적인 차이는 인지되지 않았지만, 몰핀 투여군에서는 증가하는 경향이 보였다.

설사는 몰핀의 연속 투여군에 있어서 증강되었으나, 몰핀 6mg/kg 투여군에 있어서 본 발명 의약 5 또는 10mg/kg을 전처리해 줌으로서, 설사의 증강은 유의한 수준으로 억제되었다. 또한, 몰핀 20mg/kg 투여군에 있어서는, 본 발명 의약 5mg/kg의 전처리에 의해 설사의 증강이 유의하게 억제되었다. 또한, 체중 감소에 대해서는, 몰핀 연속 투여군에 있어서 유의한 체중 감소가 관찰되었으나, 몰핀 6mg/kg 투여군에 있어서 본 발명 의약 5 또는 10mg/kg을 전처리해 줌으로서 체중 감소가 억제 되었다.

몰핀 20mg/kg 투여군에 있어서도, 본 발명 의약의 용량에 의존하는 형태로 의존 형성이 억제되는 경향이 인지되었다.

산업상이용가능성

본 발명 의약은 마약성 진통제의 투여에 의해 야기되는 의존 형성이나 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 작용을 가지는 것으로 유용하다.

(57)청구의 범위

청구항1

다음의 일반식으로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하여 포함하며, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는, 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 의약: $R^2-CH_2CONH-R^1$ 상기 식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

청구항2

제 1 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하고, 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항3

제 1 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 의존형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항4

제 1 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항5

제 1 항 내지 제 4 항의 어느 한 항에 있어서, 마약성 진통제와 병용하기 위한 것을 특징으로 하는 의약.

청구항6

제 1 항 내지 제 5 항의 어느 한 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 경감 내지 방지하기 위하여, 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 경감 내지 방지하기 위하여 예방적으로 작용하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항7

제 1 항 내지 제 5 항의 어느 한 항에 있어서, 이미 형성된 마약성 진통제에 의한 의존을 경감 내지 배제하기 위하여, 및/또는 이미 형성된 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성을 경감 내지 배제하기 위하여 치료적으로 작용하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항8

제 1 항 내지 제 7 항의 어느 한 항에 있어서, 유효성분이 N-(2,6-디메틸페닐)-2-(2-옥소-1-피로리디닐)아세트아미드 인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항9

제 1 항 내지 제 8 항의 어느 한 항에 있어서, 마약성 진통제가 염산 물핀 또는 질산 물핀인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항10

제 1 항 내지 제 9 항의 어느 한 항에 있어서, 상기의 유효성분과 함께 제제용 첨가물을 포함하는 의약 조성물의 형태인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항11

제 1 항 내지 제 10 항의 어느 한 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 의존 형성의 억제제 및/또는 진통작용에 대한 내성 형성의 억제제로서 이용하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항12

다음의 일반식으로 표시되는 화합물의, 전기 화합물을 유효성분으로 포함하여 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는, 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 의약의 제조를 위한 용도: $R^2-CH_2CONH-R^1$ 상식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

청구항13

제 12 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하고, 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 의약의 제조를 위한 용도.

청구항14

제 12 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 의약의 제조를 위한 용도.

청구항15

제 12 항에 있어서, 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 의약의 제조를 위한 용도.

청구항16

제 12 항 내지 제 15 항의 어느 한 항에 있어서, 마약성 진통제와 병용하기 위한 것을 특징으로 하는 의약의 제조를 위한 용도.

청구항17

제 12 항 내지 제 16 항의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 N-(2,6-디메틸페닐)-2-(2-옥소-1-피로리디닐)아세트아미드인 것을 특징으로 하는 의약의 제조를 위한 용도.

청구항18

제 12 항 내지 제 17 항의 어느 한 항에 있어서, 마약성 진통제가 염산 물핀 또는 질산 물핀인 것을 특징으로 하는 의약의 제조를 위한 용도.

청구항19

제 12 항 내지 제 18 항의 어느 한 항에 있어서, 상기의 유효성분과 함께 제제용 첨가물을 포함하는 의약 조성물의 형태인 것을 특징으로 하는 의약의 제조를 위한 용도.

청구항20

다음의 일반식으로 표시되는 화합물의 예방 및/또는 치료 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 마약성 진통제에 의한 의존 형성을 억제하는, 및/또는 마약성 진통제에 의한 진통작용에 대한 내성 형성을 억제하는 방법: $R^2-CH_2CONH-R^1$ 상기 식에서, R^1 은 피리딜기, 치환 피리딜기, 페닐기, 또는 치환 페닐기이며; 및, R^2 는 치환기를 가질 수 있는 2-옥소-1-피로리디닐기이다.

청구항21

제 20 항에 있어서, 마약성 진통제의 투여 중, 마약성 진통제의 투여전 및/또는 마약성 진통제의 투여후에 행하는 것을 특징으로 하는 방법.